

**Encephalomyelitis post
vaccinationem beim Erwachsenen**

Peter Specht



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER PROSEKTUR DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSANSTALT
FÜR PSYCHIATRIE
(Max-Planck-Institut)

Vorstand: Prof. Dr. H. Schleussing

**Encephalomyelitis post
vaccinationem beim Erwachsenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Specht
aus Elmshorn

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent	:	Prof. Dr. H. SCHLEUSSING
Korreferent	:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan	:	Prof. Dr. Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1959

Auf Grund eigener Beobachtungen und solcher des Schrifttums konnte THORMÄHLEN (1958) nachweisen, daß die postvaccinalen Schädigungen des Zentralnervensystems eine unverkennbare Abhängigkeit vom Lebensalter besitzen. Zusammen mit den Encephalomyelitiden nach Masern, Windpocken, Pocken, Röteln u. a. m. zeigt die typische Encephalomyelitis post vaccinationem einen unverkennbaren und charakteristischen histologischen Befund: Perivenös, subependymal und subpial lokalisierte, saumförmig angeordnete Mikrogliazellwucherungen verbunden mit ebenfalls perivenös gelegentlichem Nervenfaserverfall, der anfangs die Markscheiden, dann auch die Achsenzylinder ergreift. Dabei ist das Gefäß-Bindegewebssystem an der entzündlichen Reaktion weniger stark beteiligt. Die Nervenzellen sind im allgemeinen nur in geringem Maße einbezogen, insbesondere sind auch jene Ganglienzellen so gut wie unverändert, die innerhalb der gewucherten Mikrogliaherde liegen. Wenn sich auch die Veränderungen in erster Linie an der weißen Substanz des Zentralorgans nachweisen lassen konnten, ist das Grau doch nicht ganz davon verschont.

Diesem charakteristischen mikroskopischen Befund entsprechen ebenso charakteristische Krankheitserscheinungen: Zwischen der Impfung und den ersten klinischen Erscheinungen seitens des erkrankten Zentralnervensystems findet sich ein nahezu normiertes zeitliches Intervall. Es beträgt 5 - 19 Tage und zeigt ein Maximum zwischen dem 9. und 13. Tage. Wenn auch hinsichtlich Schwere und Symptomengestaltung der Krankheitsverlauf der Impfencephalitis nicht einheitlich ist, ist der plötzliche Beginn der Erkrankung meist unverkennbar. Das oft schlagartig und mit großer Heftigkeit, fast nach Art einer Schockreaktion auftretende klinische Bild ist vielfach gekennzeichnet durch generalisierte oder Halbseitenkrämpfe, die mit Bewußtlosigkeit einhergehen und denen Paresen folgen können.

Aus den Untersuchungen von THORMÄHLEN (1958) geht hervor, daß die typischen histologischen Veränderungen der Impfencephalitis bei einem Teil der Beobachtungen vermißt werden, obwohl die klinischen Erscheinungen und das zeitliche Intervall zwischen Impfung und Krankheitsbeginn dies hätten erwarten lassen. An Stelle der perivenös, subependymal und subpial lokalisierten, saumförmig angeordneten Mikrogliazellwucherungen verbunden mit gleich lokalisiertem Nervenfaserverfall wurde lediglich eine mehr oder weniger schwere Blut-Hirnschrankenstörung gefunden. Sie zeigte sich im Mikroskop als wolkige Auflockerung der Hirnsubstanz in Grau und Weiß um die mittleren und kleineren Venen, als Auflockerung und Durchtränkung der Venenwände und als Extravasation

ungeformter Blutbestandteile. In geringer Anzahl wurden zellige Infiltrate der Gefäßwände, meist aus einigen wenigen Lymphocyten bestehend sowie Austritte von Erythrocyten beobachtet.

Bei Aufschlüsselung des vorliegenden Beobachtungsmaterials nach dem Lebensalter ließ sich nachweisen, daß die postvaccinale Gehirnschädigung in Form einer Blut-Hirnschrankenstörung durchweg Kinder des ersten und zweiten Lebensjahres betraf, daß aber Krankheitsdauer oder aber die Zeitspanne zwischen Impfung und Eintritt des Todes ohne Einfluß war. Stichhaltige Gründe für diese durch das Lebensalter bedingten Verschiedenheiten der Art von postvaccinaler Hirnschädigung konnten von THORMÄHLEN (1958) nicht angegeben werden.

Eine eigene Beobachtung von postvaccinaler Schädigung des Zentralnervensystems bei einem Erwachsenen mit völlig uncharakteristischen Veränderungen im histologischen Bild des Zentralnervensystems veranlaßte uns, der Frage nachzugehen, ob sich lebensalterbedingte Verschiedenheiten postvaccinaler Hirnschädigung nicht nur im frühen Kindesalter, sondern auch bei Erwachsenen nachweisen lassen.

Zur Beantwortung dieser Frage haben wir aus dem Schrifttum alle die Beobachtungen postvaccinaler Hirnschädigungen beim Erwachsenen gesammelt, von denen neben einer genügend ausführlichen Krankengeschichte und Anamnese auch das Obduktionsergebnis mit den histologischen Befunden zur Verfügung stand. Wir waren uns von Anfang an dabei bewußt, daß wir dabei mit einer relativ kleinen Zahl der Beobachtungen rechnen mußten, weil von vornherein diejenigen Fälle auszuscheiden waren, von denen entweder nur klinische Angaben zur Verfügung standen, oder aber von denen der pathologisch-anatomische Bericht kein Urteil über die Art der Gehirnveränderungen erlaubte. So blieben uns für unsere Untersuchungen außer der eigenen Beobachtung nur 21 Fälle von postvaccinaler Schädigung des Zentralnervensystems beim Erwachsenen übrig, obwohl die Zahl der im Schrifttum mitgeteilten Beobachtungen das Vielfache davon beträgt.

Bei den 22 Beobachtungen von Gehirnschädigung nach Pockenschutzimpfung handelte es sich um 12 Männer und 8 Frauen. Zweimal war in der Publikation das Geschlecht nicht angegeben. Bei einem Durchschnittsalter von 28 Jahren war die jüngste der Beobachtungen 16, die älteste 62 Jahre alt. Allen diesen Beobachtungen war gemeinsam, daß zwischen der Impfung und den ersten klinischen Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems ein bestimmtes zeitliches Intervall bestand. Dieses betrug im Durchschnitt 10 Tage und schwankte im einzelnen zwischen 4 und 16 Tagen. Die Krankheitsdauer lag zwischen einigen Stunden und 14 Tagen bei einem Durchschnitt von 6 Tagen.

Hinsichtlich Schwere und Symptomengestaltung unterscheidet sich der Krankheitsverlauf der Impfencephalitis beim Erwachsenen nicht wesentlich von dem des Kindesalters. In etwa der Hälfte der Beobachtungen - in 12 von 22 Fällen - begann die Erkrankung mit Fieber, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Erbrechen, Müdigkeit, Verwirrtheit oder Schwindel, um dann nach Stunden, höchstens aber nach 2 Tagen in ein schweres cerebrales Krankheitsbild überzugehen. Bei den übrigen 10 Fällen standen die Krankheitssymptome von Seiten des Zentralnervensystems von vornherein

im Vordergrund, wobei sich neben einer rasch sich entwickelnden Bewußtlosigkeit die verschiedensten Herdsymptome wie Lähmungen, Spasmen, Fehlen oder Steigerung der Sehnenreflexe, Nystagmus und Pupillenstörungen zeigten. Nur in 3 Fällen wurden Krämpfe beobachtet, und in einem Fall entwickelte sich ein ausgesprochener Trismus. Die in der Mehrzahl der Fälle auftretenden Temperatursteigerungen bis 40 Grad und mehr sind ebenfalls als cerebrally bedingt anzusehen. 5 Mal wurde das Vorhandensein einer Nackensteifigkeit, 3 Mal ein positiver Kernig und 1 Mal ein Opisthotonus erwähnt. Wo Liquoruntersuchungen vorgenommen wurden, fand sich entweder ein normaler Liquorbefund, oder aber eine geringe Zell- und Eiweißvermehrung. Über die Glukosewerte des Liquors fanden sich keine verwertbaren Untersuchungsergebnisse, insbesondere fehlten Angaben über die entsprechenden Blutzuckerwerte.

Nach diesem klinischen Krankheitsbild und nach dem zeitlichen Intervall zwischen Vaccination und Beginn der Krankheitserscheinungen konnte mit Recht angenommen werden, daß den Erkrankungen ein einheitlicher pathologisch-anatomischer Befund am Zentralnervensystem im Sinne einer Encephalomyelitis post vaccinationem zugrunde liegt, wie wir ihn eingangs kurz skizziert haben.

Von den 22 Beobachtungen postvaccinaler Hirnschädigung beim Erwachsenen wiesen aber nur 14 diesen charakteristischen Befund der Encephalomyelitis post vaccinationem auf. Es sind dies 2 Fälle von BAUMANN (1954), 2 Fälle von SJÖVALL (1932), 2 Fälle von TURNBULL und Mc.INTOSH (1926), 2 Fälle aus dem Ministry of Health (1930) und je 1 Fall von TAYLOR (1929), MULLIGAN und NEUBUERGER (1942), PERDRAU (1928), DEMEL (1932), FERRANTE (1931) und MACKENZIE (1947/48).

Bei diesen 14 postvaccinalen Hirnschädigungen bei Erwachsenen handelt es sich um 5 Männer und 7 Frauen, während in 2 Fällen das Geschlecht nicht bekannt ist. Das Lebensalter liegt zwischen 19 und 34 bei einem Durchschnitt von 24 1/2 Jahren. Das zeitliche Intervall zwischen Impfung und Beginn der cerebralen Krankheitserscheinungen betrug 4 - 16 Tage, im Mittel waren es 11 Tage. Die Krankheitsdauer lag zwischen 1 und 14 Tagen bei einem Durchschnitt von 6 Tagen. 6 Mal handelte es sich um sichere Erstimpfungen, 6 Mal um Revaccinationen, wobei in 2 Fällen die Erstvaccination 20 Jahre zurücklag, während bei den anderen 4 Fällen das zeitliche Intervall unbekannt war. 2 Mal konnten wir keine Angaben darüber finden, ob es sich um eine Erstimpfung oder eine Revaccination gehandelt hat.

Weder im Krankheitsverlauf, noch in der Krankheitsdauer sind bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Erstimpfungen und den Revaccinierten bei diesen Fällen von postvaccinaler Hirnschädigung von Erwachsenen mit dem charakteristischen Befund der Encephalomyelitis post vaccinationem nachzuweisen. Das gleiche gilt für das zeitliche Intervall zwischen Impfung und Beginn der cerebralen Krankheitserscheinungen. Die nachweisbaren Unterschiede im mikroskopischen Befund am Zentralnervensystem innerhalb dieser Beobachtungen gingen nicht über das hinaus, was bei der typischen Impfencephalitis auch sonst an Differenzen zu beobachten ist.

Diese 14 Beobachtungen mit dem histologischen Bild der typischen postvaccinalen Encephalomyelitis stehen 8 Beobachtungen gegenüber, bei denen der histologische Befund am Zentralnervensystem vom typischen Befund der Impfencephalitis mehr oder weniger stark abweicht. Es handelt sich dabei um je 2 Fälle von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955), von KLINGE (1944) und von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955), um 1 Beobachtung von DÖRING (1941) und um eine eigene Beobachtung. Es handelt sich dabei um 7 Männer und 1 Frau. Das Lebensalter lag zwischen 16 und 62 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren. Das zeitliche Intervall zwischen Impfung und Beginn der cerebralen Krankheitserscheinungen betrug 7 bis 14 Tage und war im Durchschnitt 10 Tage. Die Krankheitsdauer bewegte sich zwischen wenigen Stunden - in einem Fall - und 14 Tagen und betrug im Durchschnitt 6 Tage. Unter diesen 8 Beobachtungen fand sich keine gesicherte Erstimpfung. 7 Mal handelte es sich um sichere Revaccinationen und einmal fanden sich keine verwertbaren Angaben, ob und wann eine Erstimpfung stattgefunden hat. Unter den 7 Revaccinierten waren 3 Drittimpfungen. Die der zur tödlichen Erkrankung führenden Impfung vorausgegangene letzte Vaccination lag zwischen 9 und 30 Jahren zurück.

Von diesen 8 postvaccinalen Hirnschädigungen beim Erwachsenen mit atypischem Befund am Zentralnervensystem bedarf der von DÖRING (1941) mitgeteilte Fall einer gesonderten Besprechung. Hier handelt es sich um einen 27 Jahre alten Mann, der 14 Tage nach einer Revaccination tot im Bett aufgefunden wurde. Dem herbeigerufenen Arzt wurde berichtet, daß man ihn plötzlich hätte röcheln hören und, als man ihm beistehen wollte, habe er bereits kein Lebenszeichen mehr von sich gegeben. In den Tagen nach der Revaccination hatte er lediglich über Schmerzen im linken Oberarm geklagt. Am Tag vor seinem Tode hatte er seinen Dienst noch regelmäßig versehen, sei guter Dinge gewesen, und auch sonst sei an ihm nichts Besonderes aufgefallen. Eine Aufforderung, wegen seiner Schmerzen am Arm zum Arzt zu gehen, lehnte er mit dem Bemerken ab; daß alles wieder in Ordnung sei.

Die von einem Fachpathologen durchgeführte Obduktion ergab außer einem Lungenödem makroskopisch und mikroskopisch lediglich Veränderungen am Gehirn.

Das Gehirn war von gewöhnlicher Größe, zeigte ein abgeflachtes und verbreitertes Oberflächenrelief, eine relativ weiche Hirnsubstanz und auf dem Schnitt zahlreiche abwischbare Blutpunkte. Die graue und weiße Substanz waren scharf voneinander abgesetzt.

Mikroskopisch fanden sich in den verschiedensten Hirngebieten ohne eine bevorzugte Lokalisation, aber unter Freilassung der Substantia nigra Infiltratbildungen an einem Teil der kleinen, meist erweiterten Blutgefäße. Diese bestanden vor allem aus Lymphocyten in ein- oder mehrzelliger Lage. Ganz selten fand man Plasmazellen, während Leukocyten fehlten. Diese Gefäßwandinfiltration hielt sich im ganzen in mäßigen Grenzen, außerhalb der Gefäßwandscheiden wurden Lymphocyten nicht gefunden. In der Umgebung so infiltrierter Gefäße, aber auch

ohne Beziehung zu solchen fanden sich vielfach kleine Wucherungen von Mikrogliazellen, die jedoch keine lipoiden Abbauprodukte enthielten. Die weichen Hirnhäute zeigten stellenweise geringe, aus Lymphocyten bestehende Infiltrate. Auch die Gefäße der weichen Hirnhäute waren prall mit Blut gefüllt, dabei war die Wandung dieser betroffenen Gefäße aufgelockert und die Intima etwas geschwollen.

Krankheitsverlauf und histologischer Gehirnbefund berechtigen uns zweifellos zu der Annahme, daß hier ein Initialstadium der postvaccinalen Gehirnschädigung vorliegt, das sowohl Entmarkungen als auch die charakteristischen perivenösen Mikrogliawucherungen vermissen läßt. Auf solche Frühstadien postvaccinaler Encephalomyelitis haben auf Grund eigener Untersuchungen SCHLEUSSING (1953) und THORMÄHLEN (1958) hingewiesen. Ob man freilich berechtigt ist, aus dem Nachweis solcher Frühveränderungen den Schluß zu ziehen, daß sich bei längerer Krankheitsdauer aus ihnen das Bild der typischen Impfencephalitis entwickeln wird, muß dahingestellt bleiben. Wissen wir doch aus den Untersuchungen von THORMÄHLEN (1958), daß es beim Kleinkind selbst bei längerer Krankheitsdauer bei diesem Initialstadium bleibt, ohne daß sich das charakteristische Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem entwickelt. Außerdem zeigen die nun folgenden Beobachtungen postvaccinaler Hirnschädigung mit atypischen histologischen Veränderungen deutlich genug, daß sich aus diesem Initialstadium ein Prozeß entwickeln kann, der sich nach voller Ausbildung mehr oder weniger stark vom Bild der typischen Impfencephalitis unterscheidet.

Im Gegensatz zu dem von DÖRING (1941) mitgeteilten Fall können wir nämlich bei den übrigen 7 Beobachtungen, die eine Krankheitsdauer von 3 - 14 Tagen aufweisen, den mikroskopischen Befund am Gehirn als das morphologische Substrat der voll entwickelten Erkrankung ansehen.

Wenn wir bei der Besprechung dieser 7 Beobachtungen mit atypischen postvaccinalen Gehirnschädigungen des Erwachsenen 2 Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) an den Anfang stellen, so geschieht das deshalb, weil sie neben einem charakteristischen Krankheitsverlauf einen mikroskopischen Gehirnbefund zeigen, der zwar vom typischen Bild der Impfencephalitis abweicht, aber doch gewisse Ähnlichkeiten mit ihm nicht vermissen läßt.

Bei der ersten Beobachtung von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) handelt es sich um einen 39jährigen Mann, dessen Erstimpfung 27 Jahre zurücklag. Bei der Zweitimpfung entwickelten sich 3 kleine Impfpusteln. Am 7. Tage nach der Zweitimpfung wurde er unansprechbar, schläfrig und zeigte Temperaturerhöhungen. Am 12. Tage wurde er somnolent, zeigte einen Nystagmus, einen fraglich positiven Babinski rechts, einen positiven Oppenheim beiderseits und einen positiven Kernig. Die am 13. Tag nach der Impfung vorgenommene Lumbalpunktion ergab normale Eiweiß- und Zellwerte. In den folgenden Tagen nahm die Somnolenz zu, und am 16. Tag nach der Impfung trat der Tod ein.

Histologisch fanden sich zahlreiche perivascular gelegene Entmarkungsherde der weichen Hirnsubstanz. Obwohl die Entmarkung teilweise auch um kleinere Ge-

fäße beobachtet wurde, konnte man sie auch um größere Gefäße finden. Die für eine typische Impencephalitis charakteristische zylindrische Ausbreitung der Entmarkungsherde wurde häufiger beobachtet als eine mehr umschriebene Form. Die Herde waren fast ausschließlich an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz lokalisiert. In ihnen fanden sich reichlich Myelintröpfchen, aber keine Zellwucherungen. Die für eine Impencephalitis charakteristische perivaskuläre Gliazellwucherung fehlte. Eine geringe gliöse Zellreaktion fand sich um die kleineren und größeren Gefäße, namentlich an der Grenze zwischen weißer Substanz und Rinde. Dabei bot die Gliareaktion gewöhnlich ein ähnliches Bild wie die bei der Encephalitis epidemica. Sie war jedoch heftiger als diese und es waren mehr Gefäße befallen. Kleine Zellgruppen fanden sich in Virchow-Robin'schen Raum der Gefäße, zahlreiche Gefäße waren von Erweichungen umgeben. Im verlängerten Mark war die Gliazellwucherung mehr diffus angeordnet.

Eine große Anzahl der Nervenzellen zeigte das Bild der Neuronophagie, es fanden sich aber auch Gliazellwucherungen entlang den Achsenzylindern in der Nähe der Nervenzellen.

Die 2. Beobachtung von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) betraf einen 62jährigen Mann, der bereits vor 58 und vor 28 Jahren gegen Pocken geimpft worden war. Bei der 3. Impfung zeigte sich eine nur mäßige Hautreaktion. Am 10. Tage nach der Impfung war er nicht mehr ansprechbar, erkannte seine Umgebung nicht mehr und bot das Bild einer akuten Psychose. Später traten Nackensteifigkeit und ein positiver Kernig hinzu. Am 11. Tage nach der Impfung wurde er bewußtlos, zeigte jedoch keine pathologischen Reflexe, am 12. Tage fand sich eine starke Temperaturerhöhung, und am 15. Tag nach der Impfung trat der Tod ein.

Das mikroskopische Bild des Gehirns zeigte die gleichen Veränderungen wie die bei der ersten Beobachtung. Das im ersten Falle nicht untersuchte Rückenmark zeigte zahlreiche Nervenzellen besonders im Vorderhorn mit Neuronophagien und degenerativen Veränderungen. Oft jedoch waren die Nervenzellen bemerkenswert gut erhalten, obwohl sie von Gliazellen umgeben waren. Auch hier fanden sich immer in nächster Nachbarschaft leicht infiltrierte Gefäße.

Wenn auch in den beiden von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) mitgeteilten Beobachtungen die der typischen Impencephalitis eigenen Entmarkungsherde vorhanden waren, zeigten diese doch nur zum Teil die charakteristische perivaskuläre Anordnung. Außerdem werden die den Entmarkungsherden entsprechenden Mikrogliawucherungen vermißt, und im Gegensatz zu den typischen Fällen, wo die Veränderungen an den Nervenzellen ganz in den Hintergrund treten, stehen Neuronophagien mit Ganglienzelluntergang stark im Vordergrund.

Im Anschluß an diese beiden Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) soll eine Beobachtung von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955) besprochen werden. Es handelt sich dabei um eine 39 Jahre alte Negerin, die 7 Tage nach der Pockenschutzimpfung erkrankte. Angaben, ob es sich dabei um eine Erstimpfung gehandelt hat, fehlen. Von vornherein standen cerebrale Krankheitserscheinungen im Vordergrund. Die Patientin wurde schläfrig, desorientiert und

wies Temperatursteigerungen bis 38,8 auf. Am 8. Tage nach der Impfung entwickelte sich eine Art Opisthotonus, und es trat Bewußtlosigkeit auf. Dann stieg die Temperatur auf über 40 Grad und am 12. Tage nach der Impfung trat der Tod ein. Der Liquor zeigte in 2 Untersuchungen lediglich eine geringe Zellvermehrung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Gehirns fanden sich kleine runde Herde von Myelindegeneration, die keine Beziehungen zu den Blutgefäßen hatten und in der inneren und äußeren Kapsel lagen. Die Venen in der Nachbarschaft zeigten eine lymphocytäre Wandinfiltration. Innerhalb der Entmarkungsherde waren einzelne Makrogliazellen und gelegentlich einige Mikrogliazellen nachzuweisen. Zwei kleine Entmarkungsherde fanden sich im Thalamus. Weder in der weißen Substanz der Hemisphären, noch der des Mittelhirns, der Brücke und des verlängerten Marks waren solche Herde nachweisbar. Im Bereich der motorischen Rinde zeigten die Betz'schen Riesenzellen Ansammlung von Lipofuscin, einige Venen im Bereich der motorischen Rinde wiesen Wandinfiltrate aus Lymphocyten auf. Daneben zeigten sich fibröse Verdickungen der Meningen über der Konvexität und eine umschriebene Ansammlung polymorphkerniger Leukocyten.

Trotz der nachgewiesenen Entmarkungsherde kann man schwerlich den histologischen Befund mit dem der typischen postvaccinalen Encephalomyelitis vergleichen, und gegen die Diagnose der Autoren "atypische Encephalitis mit Myelindegeneration, nicht charakteristisch für eine postvaccinale Encephalitis" läßt sich wohl nichts einwenden.

Auch die zweite Beobachtung von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955) weist einen mikroskopischen Gehirnbefund auf, der mit dem der typischen Impfencephalitis kaum vergleichbar ist. Es handelt sich um einen 16 Jahre alten Mann, bei dem von einer Erstimpfung nichts bekannt ist. 10 Tage nach der Impfung bekam er Kopfschmerzen und Fieber, am nächsten Tag Krämpfe und Urininkontinenz. Bei der Aufnahme im Krankenhaus fanden sich normale Reflexe und keine Nackensteifigkeit. Während des Krankenhausaufenthaltes traten Delirien auf. Die Temperatur stieg auf 42 Grad, und 15 Tage nach der Vaccination trat der Tod ein. Bei 2 Liquoruntersuchungen fanden sich 70 bzw. 121 Zellen im cmm mit 60 bzw. 70% polymorphkernigen Zellen sowie eine leichte Erhöhung des Globulins. Die übigen Liquorbefunde einschließlich der Bakteriologie und Serologie waren normal.

Bei der Obduktion zeigten Lungen und abdominale Organe eine starke Blutüberfüllung. An dem 1450 g schweren Gehirn wurde folgender mikroskopischer Befund erhoben: In den Meningen über der Frontalrinde, an der Wurzel des 5. Hirnnerven und an den Nervenwurzeln des Rückenmarks kleine herdförmige Lymphocytenansammlungen. Eine Anzahl der kleinen Venen in der grauen und weißen Substanz der Rinde, des Balkens, des verlängerten Marks sowie in den Vorder- und Hinterhörnern des Rückenmarks zeigte eine lymphocytäre Wandinfiltration. Geringe lymphocytäre Wandinfiltrate fanden sich auch in einzelnen kleinen Venen der Brücke, der Substantia nigra und rund um den Aqueductus Sylvii. Entmarkungsherde fehlten vollständig. Sichere Ganglienzellveränderungen konnten nicht nachgewie-

sen werden. Einige wenige lockere Mikrogliaansammlungen ohne Beziehungen zu Ganglienzellen wurden im Rückenmark gefunden.

Die Diagnose der Autoren "Encephalomyelitis ohne Demyelinisation" weist bereits darauf hin, daß hier ein histologischer Gehirnbefund vorliegt, der mit dem der typischen Impfencephalitis nichts zu tun hat.

Das gleiche kann man wohl zu den folgenden letzten 3 Beobachtungen sagen, die trotz typischen Krankheitsverlaufs in ihrem mikroskopischen Gehirnbefund so von dem der typischen Encephalomyelitis post vaccinationem abweichen, daß man ohne klinische Angaben kaum auf den Gedanken gekommen wäre, daß es sich um eine postvaccinale Gehirnschädigung handelt.

Den ersten dieser 3 Fälle hat KLINGE (1944) veröffentlicht. Es handelt sich um einen 21 Jahre alten Mann, der 13 Tage vor Krankheitsbeginn gegen Pocken und gleichzeitig gegen Typhus geimpft wurde. 6 Tage danach erfolgte eine zweite Impfung gegen Typhus. Er erkrankte mit Schwindelanfällen und Temperatursteigerung bis 39 Grad, zeigte am gleichen und am folgenden Tag epileptiforme Krampfanfälle mit Zungenbissen und wurde am 2. Krankheitstag ins Hospital aufgenommen. Dort war er nicht ansprechbar, stöhnte, schwitzte stark und warf sich im Bett herum. Vor dem fest zugebissenen Mund fand sich blutiger Schaum. Es bestand ein deutlicher Patellarfussklonus, der Babinski-Reflex war negativ. Die Temperatur stieg im Hospital anfangs auf 39,7 Grad, der Puls auf 124 in der Minute. Am 3. Krankheitstag stieg dann die Temperatur auf 40,5 Grad, der Puls auf 132, es trat eine flache Atmung mit Röcheln auf, und Patient starb 16 Tage nach der Vaccination.

Bei der Obduktion fanden sich 2 etwa zweimarkstückgroße Impfpusteln am linken Oberarm im Stadium der Verschorfung, eine infektiöse Milzschwellung, eine trübe Schwellung der inneren Organe, eine eitrige Bronchitis mit Lobulärpneumonie, eine geringe Arteriosklerose, akneartige Hautausschläge sowie subendokardiale Blutaustritte.

Das Gehirn erwies sich makroskopisch als sehr blutreich, die weichen Hirnhäute waren leicht getrübt. Mikroskopisch fand sich in der Hirnrinde und zum Teil auch im Mark eine vielfach etwas stärkere Blutfülle der Gefäße. Überall verstreut wurden geringfügige, aber doch deutliche lymphocytäre Infiltrate sowohl in den weichen Hirnhäuten als auch in der Hirnsubstanz nachgewiesen. In der Rinde traten dadurch die von den Meningen einstrahlenden Gefäße in den oberen Schichten etwas deutlicher hervor. Auch die subependymalen Gefäße zeigten solche spärlichen Infiltrate. Außerdem waren im Mark an den Gefäßen die begleitenden Gliazellen stellenweise etwas vermehrt, ganz vereinzelt fanden sich kleine Gliaknötchen aus locker gelagerten Ortega- und Oligodendrogliazellen, z.B. im Mark der ersten Frontalwindung, im Kleinhirnmark und auch einzeln in Rinde und Thalamus. Die Ganglienzellen der Hirnrinde und der Stammganglien waren blaß angefärbt und zeigten keine deutliche Nisslstruktur. Ihre Zellausläufer waren meist etwas geschwollen. Im Bereich der Sylvischen Furche, also in der Inselrinde und den anliegenden Windungen war eine deutliche Lichtung in der 3. Schicht vorhanden, aber auch

sonst waren hier die Windungstäler meist etwas weniger dicht mit Ganglienzellen besetzt als die Kuppen. Des öfteren hatte man den Eindruck einer beginnenden ischämischen Zellveränderung. Die Glia in der Rinde war jedoch nicht vermehrt. In der Kleinhirnrinde fanden sich keine bemerkenswerten Ausfälle. Die Gefäße zeigten keinerlei Wandveränderungen.

KLINGE (1944) gibt in seiner Publikation das Gutachten einer hirnpathologischen Untersuchungsstelle an, das folgenden Wortlaut hat: "Die geringen lymphocytären Infiltrate sind so allgemein verteilt, daß eine Encephalitis anzunehmen ist. Die kleinen und wenig ausgesprochenen Gliaknötchen entsprechen bei weitem nicht den ausgedehnten gliösen Wucherungen entlang den Gefäßen, wie man sie sonst bei der Encephalitis post vaccinationem sieht. Sie pflegen sich erst einzustellen, wenn die encephalitische Erkrankung 8 bis 10 Tage lang gedauert hat, bei früherem Eintritt des Todes werden sie daher vermißt. Der Tod erfolgte hier 3 Tage nach Ausbruch der cerebralen Erscheinungen, sodaß eine volle Ausbildung des charakteristischen Bildes nicht erwartet werden konnte. Der klinische Verlauf mit Benommenheit und epileptischen Anfällen stimmt durchaus mit dem Bild der Impfencephalitis überein. Sicher haben die nach der Pockenschutzimpfung vorgenommenen beiden Typhusschutzimpfungen zu der Schwere des Krankheitsverlaufes beigetragen. Die beschriebenen Zellveränderungen sind den Kreislaufstörungen bei der Erkrankung zur Last zu legen. Diagnose: Beginnende Impfencephalitis.

Dieser gutachtlichen Stellungnahme der hirnpathologischen Untersuchungsstelle kann hinsichtlich des Krankheitsverlaufs ohne weiteres zugestimmt werden. Warum man dies nicht ohne Vorbehalte auch hinsichtlich der Deutung des histologischen Befundes am Gehirn tun kann, soll später näher begründet werden.

Eine zweite von KLINGE (1944) veröffentlichte Beobachtung betrifft einen 41jährigen Mann. Er erkrankte 10 Tage nach einer Pockenschutzimpfung mit dauernden Kopfschmerzen, Schwäche in den Beinen, Appetitlosigkeit und leichten Schwindelanfällen. Wegen Urinverhaltung wurde er ins Hospital aufgenommen und zeigte hier folgenden Befund: Starke Schwellung an den Impfstellen mit sekundärer Vereiterung, Temperatursteigerung bis 39,2 Grad, Puls 104 in der Minute, Nackensteifigkeit, Parese des rechten Arms, Bauch- und Cremasterreflexe fehlen, Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe rechts sehr lebhaft, links fehlen alle Reflexe. Babinski-Reflex und Oppenheimreflex sind negativ. Bei der Lumbalpunktion findet sich ein trüber Liquor, Spinnengewebsgerinnsel nach 5 Minuten, Pandy und Nonne-Apelt sind positiv, reichlich Leukocyten, keine Bakterien. Der Krankheitszustand verschlechterte sich, und am 14. Krankheitstag, 24 Tage nach der Vaccination trat der Tod ein.

Bei der Obduktion fand sich eine zum Teil haemorrhagische Lobulärpneumonie der Lungenunterlappen, eine trübe Schwellung der Leber und der Nieren sowie Hautschorfe des linken Oberarms.

Die weichen Hirnhäute und das Gehirn waren oedematös und blutreich, ausserdem zeigten sie schon makroskopisch im linken Scheitellappen kleine Blutausschüttungen.

Mikroskopisch fand sich eine starke Blutüberfüllung des Gehirns und der Hirnhäute. In der Rinde, in der weißen Substanz des linken Schläfenlappens und in den äußeren Anteilen der zentralen Hirnkeme der linken Seite fanden sich ausgedehnte größere und kleinere Blutaustritte in die Hims substanz, während die zellige Infiltration stark in den Hintergrund trat. Im Bereich der Brücke, besonders um den Aquaeductus Sylvii waren kleine herdförmige, zum Teil perivaskuläre Leukocyteninfiltrate zu erkennen.

Der Begutachter des Obduktionsbefundes führt aus, daß der Tod an einer Encephalitis erfolgt sei, welche 10 Tage nach erfolgter Pockenschutzimpfung mit Kopfschmerzen begonnen hat. Das histologische Bild der leukocyträren Infiltration entspräche den mikroskopischen Veränderungen bei der Encephalitis post vaccinationem. Auch die Erkrankung am 10. Tag nach der Impfung und der klinische Verlauf würden vollkommen den bestehenden Erfahrungen entsprechen. Der Tod sei demnach an einer sogenannten postvaccinalen Encephalitis erfolgt.

Auch hier können wir uns hinsichtlich des Krankheitsverlaufs ohne weiteres diesem Gutachter anschließen. Dagegen erscheint es uns nicht ohne weiteres berechtigt, den pathologisch-anatomischen Befund am Gehirn mit multiplen kleinen Blutaustritten und perivaskulären Leukocyteninfiltraten als postvaccinale Encephalitis anzusprechen.

Als letzte der Beobachtungen soll ein Fall erwähnt werden, den zu untersuchen wir selbst Gelegenheit hatten. Es handelt sich dabei um einen 25jährigen Mann, der 10 Tage nach der Revaccination mit Kopfschmerzen und Übelkeit erkrankte, am gleichen Tage Krämpfe bekam, am folgenden Tage erbrach und deshalb ins Krankenhaus aufgenommen werden mußte. Bei der Aufnahme bestand tiefe Bewußtlosigkeit, eine angedeutete Nackensteifigkeit, Cheyne-Stokes'sches Atmen und eine Akrocyanose. Am ganzen Körper ließ sich eine Hyperreflexie nachweisen, und es kam zu klonischen Krämpfen. Dabei trat auch Zähneknirschen und eine Blicklähmung nach oben auf. Die Pupillen waren eng und reagierten nicht auf Licht. Der Blutdruck betrug 145/80, der Babinski-Reflex war beiderseits positiv. Im Liquor fand sich eine geringe Eiweißvermehrung und eine geringe Zellvermehrung auf 35/3 Zellen. Der Urin ließ geringe Mengen Eiweiß erkennen, die Proben auf Zucker und Aceton waren positiv. Am 3. Krankheitstag und 13 Tage nach der Revaccination trat der Tod ein. Die erste Impfung war 23 Jahre vorher erfolgt.

Bei der Obduktion fanden sich eine katarrhalische Tracheobronchitis mit lobulärpneumonischen Herden beider Lungen, multiple Schleimhautblutungen, eine beginnende diffuse interstitielle Myokarditis und eine weitgehende Entfettung der Nebennierenrinde.

Das 1440 g schwere Gehirn zeigte eine geringgradige Abplattung der Windungen. Die weichen Häute waren makroskopisch zart und durchscheinend und zeigten herdförmige Hyperaemien. Im Bereich der Hirnbasis zeigten sich deutliche, wenn auch nicht sehr starke Hirndruckzeichen. Die Gefäße der Hirnbasis waren zartwandig und mäßig gefüllt. Auf dem Schnitt erschienen graue und weiße Substanz deut-

lich voneinander abgegrenzt. Die Hirnhöhlen waren eher eng als erweitert, die Innenfläche der Hirnhöhlen erschien makroskopisch glatt. Graue und weiße Substanz erwiesen sich vor allem im Bereich der Occipitallappen und im Bereich des Hirnstamms als stark bluthaltig. Der Liquor war klar.

Das Rückenmark zeigte blutreiche weiche Häute und auf dem Schnitt eine deutliche Zeichnung bei starker Blutfüllung.

Mikroskopisch fanden sich in den blutreichen Meningen Ansammlungen von Lymphocyten, Makrophagen und einzelnen Plasmazellen. Sie waren unregelmäßig verteilt und lagen teils innerhalb der Subarachnoidalräume, teils in deren Wänden.

Die Großhirnrinde zeigte in unregelmäßiger Verteilung regressive Veränderungen der Ganglienzellen, teils im Sinne der ischämischen Zellveränderung mit kaum darstellbarer Tigroidsubstanz und mit einer homogenen Anfärbung des Zelleibs. Teilweise handelt es sich auch um Veränderungen im Sinne der schweren Zellerkrankung mit Schwellung und Vacuolisierung des Zelleibs, teilweise um einfache Zellschrumpfung mit hyperchromatischem und geschrumpften Kern- und Zelleib. Besonders stark sind die Veränderungen in der Ammonsformation, wo die Nervenzellen des Sommerschen Sektors durchweg das Bild der ischämischen Zellerkrankung zeigen. Gleiche Veränderungen, nur weniger ausgedehnt und weniger ausgeprägt sind im Thalamus und vereinzelt auch im Bereich der Purkinjezellen der Kleinhirnrinde zu erkennen. An gliöser Reaktion der grauen Substanz fand sich lediglich eine leichte Vermehrung der Trabanzellen um die regressiv veränderten Nervenzellen.

Die weiße Substanz zeigte unveränderte Markscheiden bei stellenweise nachweisbarer Vermehrung, Schwellung und metachromatischer Anfärbung der Oligodendroglia; dies vor allem um kleine Venen und Kapillaren.

Großhirn, Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark lassen sowohl in der weissen, als auch in der grauen Substanz schmale Wandzellinfiltrate an den Arterien, Kapillaren und Venen erkennen. Sie setzen sich vorwiegend aus Lymphocyten zusammen, doch finden sich auch einzelne Histiocyten und gelegentlich Plasmazellen. Weiterhin lassen sich an vielen Gefäßen Plasmaaustritte in dem Virchow-Robin'schen Raum nachweisen.

Am Ventrikelependym zeigen sich, abgesehen von ganz vereinzelter Ependymbreschen mit Durchbruch der gewucherten subependymalen Glia, keine Veränderungen.

Wenn wir die erhobenen Befunde in der Diagnose "nichteitrigte Meningo-Encephalomyelitis" zusammenfassen, wäre wohl den Tatsachen am besten entsprochen. Die nachgewiesenen Nervenzellveränderungen sind zweifellos teils als sogenannte Krampfschäden, teils als Folgen der terminalen Lungenentzündung anzusehen. Ohne Kenntnis des Krankheitsverlaufs und des zeitlichen Zusammenhanges mit einer Pokenschutzimpfung würde man niemals die Veränderungen als Encephalomyelitis post vaccinationem anzusprechen wagen. Über die möglicherweise vorhandenen kausalen Zusammenhänge der Erkrankung mit der Vaccination soll damit jedoch nichts gesagt sein.

Weder der Krankheitsverlauf, noch der mikroskopische Befund am Zentralnervensystem bei den von uns bearbeiteten 22 Fällen von postvaccinaler Gehirnschädigung bei Erwachsenen im Alter von 16 bis 62 Jahren lassen eine so eindeutige lebensalterbedingte Abhängigkeit erkennen, wie sie THORMÄHLEN (1958) für das frühe Kindesalter nachweisen konnte. Sowohl die Krankheitserscheinungen als auch das zeitliche Intervall zwischen Vaccination und Krankheitsbeginn mit einem Durchschnitt von 10 Tagen entsprechen ganz dem, was bei der typischen Impfencephalitis beobachtet wird. Weniger einheitlich und teilweise vom Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem beträchtlich abweichend ist jedoch der mikroskopische Befund am Zentralorgan. Eine Beantwortung der Frage, ob es sich dabei um Differenzen handelt, die allein durch das Lebensalter bedingt sind, oder aber ob hierfür andere Ursachen in Frage kommen, soll im Folgenden versucht werden. Weiterhin soll den Fragen nachgegangen werden, ob die "atypischen Gehirnbefunde" sich mit den "typischen Gehirnbefunden" bei der Impfencephalitis irgendwie vergleichen lassen, ob sie untereinander gleich oder ähnlich sind und ob sie etwa mit anderen bekannten Arten von Encephalitis Gemeinsamkeiten haben.

Auf die Frage, ob bei der postvaccinalen Gehirnschädigung der Erwachsenen das Lebensalter als solches einen Einfluß auf die Art der Gehirnveränderungen hat, geben die von uns zuerst angeführten 14 Beobachtungen eine eindeutige Antwort. Es handelt sich dabei um Erwachsene von 19 bis 34 Jahren, die 4 bis 6 Tage - im Durchschnitt 11 Tage - nach der Vaccination mit den charakteristischen Symptomen einer Impfencephalitis erkrankten, nach einer Krankheitsdauer von 1 bis 14 Tagen - im Durchschnitt 6 Tagen - verstarben und bei der mikroskopischen Untersuchung des Zentralnervensystems das charakteristische Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem zeigten. Daraus geht wohl eindeutig hervor, daß das Lebensalter allein keinen Einfluß auf die Gestaltung des Krankheitsbildes, insbesondere des mikroskopischen Befundes am Zentralnervensystem ausübt. Es müssen also andere Faktoren sein, die bei den postvaccinalen Gehirnschädigungen der Erwachsenen mit "atypischem" histologischem Befund ihren Einfluß geltend machen.

Einen Hinweis auf die Art dieser Faktoren gab uns ein Vergleich der "typischen" mit den "atypischen" Fällen.

Während sich nämlich unter den 14 "typischen" Impfencephalitiden 6 gesicherte und 2 fragliche Erstimpfungen fanden, fehlen bei den 8 "atypischen" Impfencephalitiden die Erstimpfungen vollständig. Daraus läßt sich wohl mit der bei der kleinen Beobachtungszahl notwendigen Reserve ein Einfluß der Erstvaccination auf die Art der mikroskopischen Veränderungen am Zentralnervensystem nach der Revaccination annehmen. Daß jedoch dieser Einfluß nicht von unbegrenzter zeitlicher Dauer ist, geht aus den 6 Beobachtungen hervor, die das charakteristische Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem zeigten, obwohl es sich um Revaccinationen handelte. Es lag nahe, die Ursache hierfür im zeitlichen Abstand zwischen Erstimpfung und Revaccination zu suchen und anzunehmen, daß mit der Zahl der Jahre dieser Einfluß immer geringer wird, um schließlich ganz zu verschwinden. Dann würden bei der Revaccination wieder etwa die gleichen Bedingungen vorhanden

sein, wie bei einer Erstimpfung.

Vergleicht man jedoch die Größe des Zeitraums zwischen Erstimpfung und Revaccination bei den typischen Fällen mit dem bei den atypischen Formen, ergeben sich dabei keine so großen Unterschiede, daß man damit die oben angeführte Annahme ohne weiteres stützen könnte. Bei den 6 typischen Fällen betrug der Zeitraum zwischen erster Impfung und Revaccination 17 bis 28 Jahre, im Durchschnitt also 22 Jahre, während bei den atypischen Fällen der gleiche Zeitraum 9 bis 30 Jahre und im Durchschnitt 21 Jahre betrug. Dabei möge jedoch bemerkt werden, daß unter den atypischen Fällen 3 Beobachtungen waren, die nach der Erstimpfung bereits einmal revacciniert wurden. Ohne einen Einfluß der Größe des Zeitraums zwischen Erstimpfung und Revaccination ganz abzulehnen, sind doch wohl noch andere, für jeden einzelnen Fall besondere Bedingungen zu berücksichtigen. Das ist umso notwendiger, als bei der Encephalitis post vaccinationem überhaupt die dispositionellen Faktoren eine besonders große Rolle spielen.

Daß die Dauer der Erkrankung von Einfluß auf die Art der mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen am Gehirn ist, steht außer Zweifel. Die in ihrer morphologischen Genese gesicherte Encephalomyelitis post vaccinationem kann in jedem Stadium der Erkrankung durch den Tod unterbrochen werden und so ein je nach Krankheitsdauer verschiedenes histologisches Bild zeigen. Unter den von uns mitgeteilten 8 atypischen Impfencephalitiden können wir hierzu allein die von DÖRING (1941) mitgeteilte Beobachtung rechnen. Bei den mikroskopisch nachweisbaren Gehirnveränderungen handelte es sich um das Frühstadium einer Encephalitis, deren Weiterentwicklung wohl vermutet, aber nicht mit Sicherheit voraussagen ist. Der Befund stimmt voll und ganz mit der nur wenige Stunden betragenden Krankheitsdauer überein.

Bei den übrigen 7 atypischen Fällen handelte es sich um voll ausgeprägte Krankheitsbilder, von denen man eine Weiterentwicklung, insbesondere eine solche zur Ausbildung einer typischen Encephalomyelitis postvaccinalis nicht erwarten kann. Außerdem handelt es sich um Beobachtungen mit einer Krankheitsdauer von 3 bis 14 Tagen, eine Zeit, die vollauf zur Ausbildung des voll entwickelten Bildes der typischen Impfencephalitis genügen würde. Wenn hierfür noch ein Beweis notwendig wäre, braucht man nur auf die typischen Impfencephalitisfälle unserer Abhandlung hinweisen, die nahezu gleiche Krankheitsdauer wie die atypischen aufwiesen. Damit haben wir schon die gutachtliche Stellungnahme zu der ersten Beobachtung von KLINGE (1944) abgelehnt, in der es heißt, daß man nach einer Krankheitsdauer von 3 Tagen das charakteristische Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem noch nicht erwarten könne. Auch der Deutung des zweiten von KLINGE (1944) publizierten Falles mit Blutungen und leukocyitären Infiltrationen im Gehirn als "Impfencephalitis" können wir nicht zustimmen. Abgesehen davon, daß hier die Krankheitsdauer 14 Tage betrug, erscheint der mikroskopische Befund von dem der typischen Impfencephalitis so grundverschieden, daß man eine Weiterentwicklung zu einer typischen Impfencephalitis kaum erwarten konnte.

Die Frage, ob die Länge des Zeitraums zwischen Vaccination und Beginn der

Erkrankung, die sogenannte Incubationszeit auf die Art der Gehirnveränderungen von Einfluß ist, insbesondere, ob hier ein Unterschied zwischen den "typischen" und "atypischen" Fällen besteht, kann auf Grund der von uns beschriebenen Beobachtungen verneint werden. Bei den "typischen" Fällen betrug diese Zeit 4 bis 16 Tage, im Durchschnitt also 11 Tage, bei den "atypischen" Fällen 7 bis 14 Tage und im Durchschnitt 10 Tage. Ein Unterschied also, der vor allem bei Berücksichtigung der kleinen Zahl der Beobachtungen als belanglos angesehen werden kann.

Zu einer näheren Betrachtung der mikroskopischen Gehirnbefunde bei den "atypischen" postvaccinalen Gehirnschädigungen der Erwachsenen möchten wir 2 Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) heranziehen, die wegen ihres Alters wohl außerhalb des Rahmens der Arbeit liegen, die sich aber hinsichtlich des Krankheitsverlaufs in die Reihe der von uns angeführten Fälle gut einfügen, hinsichtlich des mikroskopischen Befundes aber eine wertvolle Ergänzung unserer "atypischen" Impffälle bedeuten.

Bei dem ersten Fall handelt es sich um ein 13jähriges Mädchen, das 12 Jahre nach der ersten Impfung revacciniert wurde. Bei der Revaccination war die Hautreaktion so gering, daß sie unbeobachtet blieb. Am 6. Tag nach der Revaccination trat hohes Fieber und eine bemerkenswerte Schläfrigkeit auf. Die Pupillen waren erweitert, die Pupillenreaktion träge. Arme und Beine erwiesen sich als hypotonisch. Die Beinreflexe konnten kaum ausgelöst werden, und es traten später Krämpfe beider Hände ein. Bei der Lumbalpunktion waren die Reaktionen nach Nonne und Pandy negativ, es fanden sich 8/3 Zellen. Am 8. Tage nach der Revaccination wurde ein schwerer epileptiformer Anfall mit anschließender tiefer Somnolenz beobachtet, und am 9. Tage trat der Tod ein.

Bei der histologischen Untersuchung des Gehirns fanden sich zahlreiche Entmarkungsherde in der weißen Substanz, die offensichtlich von den Kapillaren ausgingen. Längsschnitte zeigten, daß die Entmarkung nicht entlang der ganzen Länge der Gefäße ausgebreitet war, wie es bei der Encephalomyelitis nach der ersten Vaccination beobachtet wird, sondern die Entmarkungsherde hatten mehr die Gestalt eines "Ölfleckes". In anderen Entmarkungsgebieten waren einige Myelinhüllen relativ gut erhalten, aber beiseite geschoben. Im Gegensatz zur Gliaproliferation in den Entmarkungsherden bei der typischen Impfencephalitis wurden keine zellulären Reaktionen in den entmarkten Gebieten gefunden. Die kleinsten Kapillaren zeigten eine leichte zellige Infiltration, eng angrenzend an das Gefäß und die Zellen häufig in einer Reihe längs der Gefäßwand angeordnet. Viele Kapillaren waren von einer regelrechten Erweichung umgeben, und in der Peripherie dieses Gebietes konnte man hier und da einen Saum von Gliazellen erkennen.

An der Grenze zwischen weißer Substanz und Rinde fanden sich infiltrierte Kapillaren und eine bemerkenswerte Gliazellwucherung um die Nervenzellen. Viele der Nervenzellen zeigten alle Zeichen regressiver Veränderungen, aber häufig sind auch die von Gliazellen umgebenen Nervenzellen gut erhalten. Des öfteren wurden litzenförmig entlang den Achsenzylindern angeordnete Gliazellen an der

Stelle beobachtet, wo die Myelinhülle sich der Nervenzelle nähert.

Die zweite Beobachtung betrifft einen 13jährigen Jungen, der 9 Jahre nach der Erstimpfung revacciniert wurde. An der Revaccinationsstelle fanden sich 3 ganz kleine rote Papeln ohne Bläschenbildung. Am 13. Tag nach der Revaccination traten Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Fieber auf, und Patient starb am 15. Tag nach der Impfung.

Bei diesem zweiten Fall war der mikroskopische Befund am Gehirn der gleiche wie bei dem vorher beschriebenen 13jährigen Mädchen.

Nachdem wir den von DÖRING (1941) publizierten Fall als noch uncharakteristisches Frühstadium eines postvaccinalen Himschadens erkannt haben, können wir ihn aus der Reihe der "atypischen" Impfencephalitiden ausscheiden. Für eine vergleichende Betrachtung der mikroskopischen Befunde atypischer postvaccinaler Himschädigungen stehen uns dann noch 9 Beobachtungen zur Verfügung. Im klinischen Verlauf unterscheiden sich diese 9 Beobachtungen weder untereinander, noch von den 14 typischen Impfencephalitiden. Mit Ausnahme der ersten Beobachtung von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955), bei der Angaben über eine Erstimpfung fehlen, handelt es sich durchweg um Revaccinationen und zwar um 5 Zweitimpfungen und um 3 Drittimpfungen.

Für eine vergleichende Betrachtung der mikroskopischen Befunde unserer atypischen Formen postvaccinaler Gehirnschädigungen untereinander und mit den Befunden der charakteristischen Encephalomyelitis post vaccinationem erschien es uns notwendig, als erstes festzustellen, inwieweit die einzelnen Beobachtungen dieses oder jenes Hauptmerkmal der typischen Impfencephalitis aufwiesen. Diese Hauptmerkmale sind teils qualitativer, teils lokalisatorischer Art. Als qualitative Hauptmerkmale möchten wir den Markscheidenuntergang und die Mikrogliazellwucherungen bezeichnen, als lokalisatorisches Hauptmerkmal die perivenöse, subpiale und subependymale Anordnung dieser Veränderungen. Dazu kommt ein gewissermaßen negatives Kennzeichen der typischen Impfencephalitis, die relative Unversehrtheit der Nervenzellen.

Stellen wir diese Hauptmerkmale typischer postvaccinaler Impfencephalitiden in den Mittelpunkt unserer Betrachtungen, so lassen sich die 9 atypischen Fälle - einschließlich der beiden 13jährigen Fälle von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) - mühelos nach ihrem histologischen Befund in zwei Gruppen anordnen.

Zur ersten Gruppe gehören die 4 Beobachtungen von VAN BOUWDIJK - BASTIAANSE (1955) und 1 Beobachtung von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955). In diesen Fällen fanden sich ausgesprochene Entmarkungsherde, die bei dem 13jährigen Mädchen und dem 13jährigen Knaben aus den Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) wohl perivascular gelagert waren, aber nicht wie bei der typischen Impfencephalitis sich entlang der ganzen Länge der Gefäße ausbreiteten, sondern mehr die Gestalt eines "Ölfleckes" hatten. In den beiden anderen Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955), einem 29jährigen und einem 62jährigen Mann wurde die zylindrische Ausbreitung der Entmarkungs-

herde entlang den Gefäßen häufiger beobachtet als die mehr umschriebene der beiden anderen Fälle dieses Autors. Ein grundsätzlicher Unterschied zur typischen Impfencephalitis war das Fehlen von Mikrogliawucherungen im Bereich der Entmarkungsherde.

Die ebenfalls hierher gehörige Beobachtung von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955) bei einer 39 Jahre alten Negerin weist kleine runde Entmarkungsherde des Gehirns auf, die nach Angaben der Autoren keine Beziehungen zu den Blutgefäßen hatten. Eine ausgesprochene Mikrogliazellwucherung innerhalb der Entmarkungsherde fehlte auch hier.

Einen weiteren, wohl grundlegenden Unterschied gegenüber der typischen Impfencephalitis zeigten die 4 Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) insofern, als sich ausgesprochene Neuronophagien mit Ganglienzelluntergang nachweisen ließen, ein Befund, der in diesem Ausmaß der typischen postvaccinalen Encephalomyelitis fremd ist.

Vergleichen wir die mikroskopischen Befunde am Gehirn bei diesen 5 Beobachtungen "atypischer" postvaccinaler Gehirnschädigungen mit den mikroskopischen Befunden bei anderen bekannten Formen von Encephalitis, so ist eine Ähnlichkeit mit dem Bild der akuten disseminierten Encephalomyelitis unverkennbar. Das gilt in erster Linie für die 2 Beobachtungen jugendlicher Revaccinierter von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) und für die von DOLGOPOL, GREENBERG und ARONOFF (1955) erwähnte 39jährige Frau; das gilt aber auch für die beiden anderen Beobachtungen von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955). Das Fehlen, bzw. Zurücktreten von Gliawucherungen wäre bei der akuten disseminierten Encephalomyelitis mit der kurzen Krankheitsdauer genügend erklärt, da bei dieser die gliöse Reaktion langsamer anläuft als bei der Encephalomyelitis post vaccinationem. Die von VAN BOUWDIJK-BASTIAANSE (1955) bei seinen Beobachtungen nachgewiesene Beteiligung der Nervenzellen ist allerdings auch bei der akuten disseminierten Encephalomyelitis ein ungewöhnlicher Befund.

Diese Ähnlichkeit der Befunde erscheint vor allem deshalb bemerkenswert, weil sowohl die Encephalomyelitis postvaccinalis, als auch die akute disseminierte Encephalomyelitis zur Gruppe der Entmarkungs-Encephalitiden gehört, bei deren Entstehung allergisch-hyperergische Bedingungen eine wichtige Rolle spielen.

Aus der nun noch zu besprechenden Gruppe von 4 postvaccinalen Gehirnschädigungen mit atypischem histologischen Befund am Zentralnervensystem muß die eine Beobachtung von KLINGE (1944) gesondert besprochen werden, weil sich die hier erhobenen mikroskopischen Befunde von denen der anderen 3 grundsätzlich unterscheiden. Hier standen nämlich größere und kleinere Blutaustritte der Hirnsubstanz, vor allem auch im Markweiß im Vordergrund, während sich sonst nur geringe leukocytaire Wandinfiltrate der Gefäße fanden. Es liegt nahe, hier an die akute haemorrhagische Leukencephalitis von HURST (1941) zu denken, bei der LHERMITTE (1950) zur Diskussion gestellt hat, daß es sich dabei um eine perakut verlaufende Form der parainfektösen Encephalomyelitis handelt, zu der

ja auch die Encephalomyelitis post vaccinationem gehört. Damit hätte auch diese Beobachtung den Anschluß an den Formenkreis der allergisch-hyperergisch bedingten Encephalitisformen gefunden.

Die nun noch zu besprechenden 3 Beobachtungen bieten ein nach Art und Lokalisation gleiches mikroskopisches Bild mit geringer zelliger Infiltration der Meningen, vorwiegend lymphocytären Infiltraten in Rinde, Mark, Stammganglien, Kleinhirn und Rückenmark, mit vereinzelt lockeren Gliaknötchen im Markweiß und mit offenbar terminal entstandenen ischämischen Ganglienzellveränderungen. Vereinzelt dabei zu beobachtende Blutaustritte sind für die Deutung des Gesamtbildes ohne Belang.

Mit dem Bilde einer typischen Encephalomyelitis post vaccinationem haben diese mikroskopischen Befunde auch nicht das Geringste zu tun. Daß es sich um Frühstadien dieser Erkrankung handelt, wie es in der Begutachtung des KLINGE'schen Falles heißt, ist schon wegen der Krankheitsdauer - in 2 Beobachtungen 3 Tage, in einer Beobachtung 5 Tage - abzulehnen. Außerdem sind die Frühstadien der postvaccinalen Encephalitis zu gut bekannt (SCHLEUSSING 1953), als daß sie mit den hier erhobenen Befunden verwechselt werden könnten.

Die erhobenen Befunde lassen aber auch keinen Vergleich mit den bei anderen bekannten Encephalitis-Formen zu. Das Fehlen einer Nervenzellbeteiligung stellt allein schon einen nicht zu vernachlässigenden Unterschied gegenüber den allein in Frage kommenden Beobachtungen von Encephalitis japonica und Pan-encephalitis im Sinne von PETTE und DÖRING dar; ganz abgesehen von einer Reihe anderer qualitativer und lokalisatorischer Differenzen. Damit wird auch die zweifellos gerade für solche Beobachtungen naheliegende Annahme, daß die Vaccination ein dem Vaccinevirus an sich fremdes pathogenes Agens aktiviert habe, hinfällig. Schließlich könnte man noch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß ein im Körper befindlicher pathogener Erreger durch die Vaccination nicht nur aktiviert, sondern auch in seiner Wirkung so verändert wurde, daß darauf auch eine Änderung des histologischen Bildes resultierte. Damit freilich würden wir einen Weg beschreiten, der vorerst nur aus Hypothesen, aber ohne beweiskräftige Tatsachen besteht.

Wenn wir uns damit begnügen, diese letzten drei Beobachtungen "atypischer" postvaccinaler Gehirnschädigung allein aus ihrem histologischen Befund heraus als "nichteitrigre Meningo-Encephalomyelitis" zu bezeichnen, und unter Berücksichtigung des zweifellos vorhandenen zeitlichen Zusammenhangs mit einer Kuhpockenimpfung hinzufügen "post vaccinationem", glauben wir einer späteren, sich auf ein größeres Beobachtungsgut stützenden und damit besser fundierten Aufklärung in keiner Weise vorgegriffen zu haben.

Seit den ersten Veröffentlichungen über Encephalitis nach Kuhpockenschutzimpfung von LUCKSCH (1924, 1925) sind im Weltschrifttum zahlreiche kasuistische Mitteilungen sowie mehrere Zusammenstellungen über dieses Thema erschienen. Aus jüngster Zeit stammt eine handbuchmäßige Bearbeitung des Themas

durch B. WALTHARD und K. M. WALTHARD (1958), in der zwar die pathologische Anatomie der Erkrankung im Vordergrund steht, die Epidemiologie und das klinische Krankheitsbild aber auch berücksichtigt wurden. Schon eine oberflächliche Beschäftigung mit der Impfencephalitis läßt erkennen, daß die überwiegende Mehrzahl der Publikationen Beobachtungen an Kindern bringt und daß Beobachtungen an Erwachsenen nahezu Seltenheitswert haben. Das möge in erster Linie daran liegen, daß die Kuhpockenschutzimpfung in der Regel im frühen Kindesalter vorgenommen wird, Komplikationen also auch im frühen Kindesalter zur Beobachtung kommen. Und doch kann dies nicht der einzige Grund sein. In vielen Ländern besteht kein oder ein sehr gelockerter Zwang zur Kuhpockenschutzimpfung, die Impfung muß dann bei allen möglichen Gelegenheiten nachgeholt werden, z.B. bei Einberufung zum Wehrdienst, bei Auslandsreisen, beim Ausbruch von Pockenepidemien, bei der Arbeitsaufnahme in infektionsgefährdeten medizinischen Instituten oder in Krankenhäuser. Kommt es beim Erwachsenen nur sehr selten zu einer postvaccinalen Hirnschädigung, daß man so wenig darüber hört ? Verläuft die postvaccinale Gehirnschädigung anders als die beim Jugendlichen ? Findet sich dabei wie beim Jugendlichen auch das charakteristische Bild der Encephalomyelitis post vaccinationem ? Wenn das nicht der Fall ist, kann hierfür als Ursache das Lebensalter herangezogen werden oder sind dabei noch andere Gründe von Einfluß ? Alle diese Fragen haben uns veranlaßt, uns mit den postvaccinalen Hirnschädigungen beim Erwachsenen eingehend zu beschäftigen und in unserer Hoffnung, wenigstens einen Teil der eben gestellten Fragen beantworten zu können, glauben wir nicht enttäuscht worden zu sein.

Zusammenfassung

Unter Zugrundelegung von 21 Beobachtungen aus dem Schrifttum und einer eigenen Beobachtung ließ sich nachweisen, daß das Lebensalter als solches keinen Einfluß auf das Auftreten einer atypischen Encephalomyelitis post vaccinationem hat, daß jedoch die durch eine vorausgegangene Vaccination verursachte Umstimmung des Körpers von Bedeutung ist. Diese Bedeutung wird immer geringer, je länger die vorausgegangene Erstimpfung zurückliegt.

Bei vorausgegangener Erstimpfung können nach der Revaccination trotz charakteristischer Krankheitserscheinungen und trotz einer den Erfahrungen entsprechenden Incubationszeit vom Typischen mehr oder weniger stark abweichende mikroskopische Gehirnbefunde erhoben werden. Diese können dem histologischen Bild der postvaccinalen Encephalomyelitis ähnlich sein und Befunde nachweisen lassen, die denen der akuten disseminierten Encephalomyelitis vergleichbar sind. Sie können aber auch Anklänge an die von HURST (1941) beschriebene akute haemorrhagische Leukencephalitis aufweisen. Sie können aber auch in Form einer völlig uncharakteristischen Meningo-Encephalomyelitis in Erscheinung treten. Bei diesen atypischen Gehirnveränderungen handelte es sich um Revaccinationen bzw. Drittimpfungen, wobei die der tödlichen Erkrankung vorausgehende letzte Impfung 9 bis 30 Jahre zurücklag.

Literatur

- Baumann, C. : Encephalitis postvaccinalis.
Ndld. Militair Geneesk. Tschr. 7, 233 (1954).
- van Bouwdijk-
Bastiaanse, F.S. : On the difference between the encephalitis following
revaccination during partial immunity and the well
known picture after primary vaccination. (Clinico-
pathological observations).
Fol. psychiatr. neerl. 58, 147 (1955).
- Demel, A.C. : Osservazioni sulla encefalite postvaccinica.
Nota preventiva.
Pathologica (It.) 24, 139 (1932).
- Döring, G. : Zur Pathologie und Klinik der Entmarkungsencephalo-
myelitis.
Dtsch.Z.Nervenhk. 153, 73 (1941).
- Dolgopol, V.G.,
M.Greenberg und
R. Aronoff. : Encephalitis following smallpoxvaccination.
Arch.Neur. (Am.) 73, 216 (1955).
- Ferrante, D. : Su un caso di encefalite post-vaccinica.
Minerva med. 1931, 290.
- Hurst, E.W. : Acute haemorrhagic leucencephalitis, previously
undefined entity.
Med.J.Austral. 1941, 1.
- Klinge, F. : Die Pathologie der Impfschäden.
Virch.Arch. 313, 89 (1944).
- Lhermitte, F. : Les leuco-encéphalites.
Paris: Médicales Flammarion 1950.
- Lucksch, F. : Blatternimpfung und Encephalitis.
Med.Klin. 1924, 1170.
- : Die Vaccineencephalitis.
Med.Klin. 1925, 1377.
- Mackenzie, M. : Encéphalite postvaccinale.
Bulletin de l'organisation mondiale de la Santé.
1, 60 (1947).
- Ministry of Health : Vaccination. Further report of the Committee.
Published by his Majesty's stationary office.
London 1930.

- Mulligan, R. M. und
K. T. Neubuerger. : Postvaccinal encephalitis in adults. Report
of two cases, one with autopsy.
J. Neuropathology. 1, 416 (1942).
- Perdrau, J. R. : The histology of post-vaccinal encephalitis.
J. of Path. a. Bacter. 31, 17 (1928).
- Schleussing, H. : Über Frühstadien postvaccinaler Encephalo-
myelitis.
Fortschr. d. Med. 71, 327 (1953).
- Sjövall, E. : Encephalomyelitis following variola and
revaccination.
Acta path. Scand. Suppl. Bd. 11, 217 (1932).
- Taylor, J. F. : A fatal case of "postvaccinal-Encephalitis".
Lancet 1929, 1302.
- Thormählen, P. : Encephalomyelitis post vaccinationem und
Lebensalter.
Beitr. Path. Anat. 119, 285 (1958).
- Turnbull, H. M. a.
J. Mc. Intosh : Encephalitis following vaccination.
British J. exper. Path. 7, 181 (1926).
- Walther, B. und
K. M. Walther. : Encephalitis nach Vaccination, Variola,
Morbilli und Varicellen.
in Henke-Lubarsch Hdb. d. speziellen Patholo-
gie und Histologie Bd. XIII, Teil 2 A, S. 771.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Lebenslauf

Am 7.3.1935 wurde ich, Peter Specht, als erstes Kind des Chefarztes Dr. med. Karl Specht und seiner Ehefrau Liselotte, geborene Hormann, in Elmshorn geboren. Die Knabenvolksschule besuchte ich von 1941 bis 1945, um dann 1946 in das Realgymnasium für Knaben in Elmshorn umgeschult zu werden. Hier bestand ich das Abitur am 26.2.1954.

Die ersten 5 Semester meines Medizinstudiums studierte ich in Heidelberg und bestand dort die ärztliche Vorprüfung am 25.7.1956 vollständig.

Dann ging ich für ein Semester nach Innsbruck und studierte die übrigen 5 Semester in München. Hier bestand ich am 5.12.1959 das medizinische Staatsexamen.

1900-1901

The first of the year, 1900, was a very dry one, and the crops were very poor. The weather was very hot, and the crops were very dry. The crops were very poor, and the weather was very hot. The crops were very poor, and the weather was very hot.

The second of the year, 1901, was a very wet one, and the crops were very good. The weather was very cool, and the crops were very wet. The crops were very good, and the weather was very cool.

The third of the year, 1902, was a very dry one, and the crops were very poor. The weather was very hot, and the crops were very dry. The crops were very poor, and the weather was very hot.

